

# Čimbenici koji utječu na procijepljenost protiv HPV-a djece školske dobi u Splitsko-dalmatinskoj županiji za razdoblje školskih godina 2019./20.-2023./24.

---

**Baraban, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:065762>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**MEDICINSKI FAKULTET**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**Ana Baraban**

**ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA PROCIEPLJENOST PROTIV HPV-A DJECE  
ŠKOLSKE DOBI U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI ZA RAZDOBLJE  
ŠKOLSKIH GODINA 2019./20.-2023./24.**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**Doc. prim. dr. sc. Željka Karin, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....   | 1  |
| 1.1. Infekcija Humanim papiloma virusom .....                  | 2  |
| 1.1.1. Građa virusa i organizacija genoma .....                | 2  |
| 1.1.2. Način prijenosa .....                                   | 4  |
| 1.1.3. Čimbenici rizika.....                                   | 4  |
| 1.1.4. Patogeneza infekcije.....                               | 5  |
| 1.1.5. Uloga imunološkog sustava .....                         | 7  |
| 1.1.6. Epidemiologija.....                                     | 8  |
| 1.2. Kliničke manifestacije HPV infekcije.....                 | 9  |
| 1.3. Prevencija.....   | 12 |
| 1.3.1. Cjepivo .....   | 13 |
| 1.4. Cijepljenje protiv HPV-a u Republici Hrvatskoj.....       | 14 |
| 1.5. E-informirani pristanak za cijepljenje protiv HPV-a ..... | 15 |
| 2. CILJEVI I HIPOTEZE .....                                    | 16 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....                                   | 18 |
| 3.1. Ustroj istraživanja .....                                 | 19 |
| 3.2. Statistička obrada podataka .....                         | 19 |
| 4. REZULTATI .....   | 20 |
| 5. RASPRAVA .....  | 30 |
| 6. ZAKLJUČCI.....  | 34 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....                             | 36 |
| 8. SAŽETAK .....   | 42 |
| 9. SUMMARY .....   | 44 |

*Hvala mojoj obitelji i prijateljima što su uvijek vjerovali u mene i bili mi podrška kroz moje školovanje.*

*Hvala mentorici doc.prim.dr.sc. Željki Karin na velikoj pomoći i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Infekcija Humanim papiloma virusom

### 1.1.1. Građa virusa i organizacija genoma

Virusi su mali infektivni agensi vrlo jednostavne građe koji za preživljavanje trebaju stanicu domaćina što ih čini unutarstaničnim parazitima. Međusobno se razlikuju prema veličini, obliku, tipu nukleinske kiseline ili virulentnosti. Svaki virus se sastoji od nukleinske kiseline i kapside, a samo neki od njih imaju lipidnu ovojnicu.

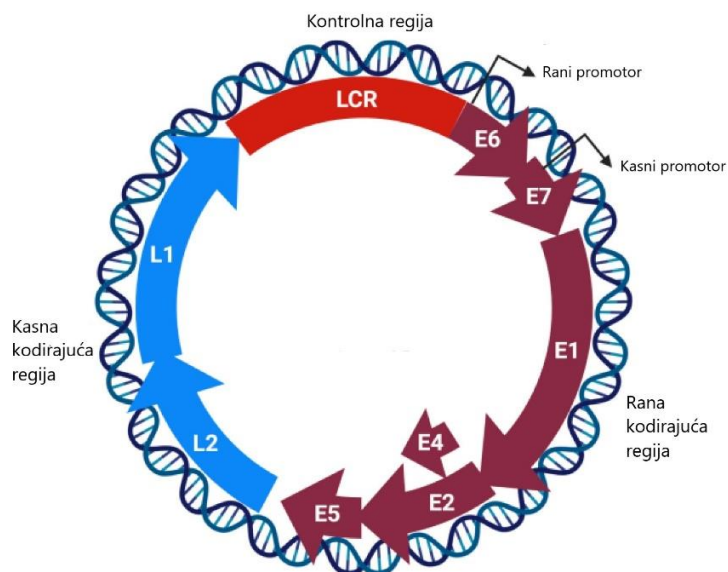
Svi virusi iz porodice Papilomavirusa su “goli” virusi, nemaju lipidnu ovojnicu što ih čini otpornima na 70% alkohol, eter, kiseline i toplinu. HPV je veličine približno 55-60 nm i ima kapsidu oblika ikozaedra (1). Kapsida predstavlja važnu komponentu virulentnosti, posredujući u procesu vezanja za stanice domaćina ali i štiteći genetski materijal od vanjskih utjecaja. Njena glavna građevna jedinica je kapsomera kojih ima ukupno 72. Svaka od njih je građena od 5 L1 molekula čiji se C-terminalni kraj proteže prema susjednoj kapsomeri te ih međusobno povezuje putem disulfidnih veza (2).

Unutar virusa nalazi se genom koji je građen od dvolančane DNA molekule povezane histonima i veličine približno 8 000 parova baza (pb).

Genom se može podijeliti u 3 regije (Slika 1):

- rana kodirajuća regija (engl. *early* - E);
- kasna kodirajuća regija (engl. *late* - L);
- duga kontrolna regija (engl. *long regulatory region*, LCR).

Rana regija sastoji se od šest otvorenih okvira očitavanja (engl. *open reading frames*, ORF) koji se nazivaju E1, E2, E4, E5, E6 i E7 (3). Oni se nazivaju ranim genima jer dolazi do njihove ekspresije neposredno nakon infekcije, odnosno prije početka replikacije DNA. Numerirani su na temelju svoje veličine; što je veći broj, manji je odgovarajući okvir očitavanja (4). Produkti ovih gena važni su u ranim fazama infekcije, inicijaciji replikacije DNA, kontroli staničnog ciklusa i onkogenezi (5). Od svih 6 proteina, onkoproteini E6 i E7 najviše doprinose patogenosti virusa jer ulaze u interakcije s tumor supresorskim genima p53 i Rb, inhibiraju njihov učinak te se taj mehanizam djelovanja smatra glavnim odgovornim za nastanak virus-induciranih tumora (6).



**Slika 1.** Genom HPV-a. (Preuzeto i prilagođeno prema Blanco R, Carrillo-Beltrán D, Muñoz JP, Corvalán AH, Calaf GM, Aguayo F. Human papillomavirus in breast carcinogenesis: a passenger, a cofactor, or a causal agent? *Biology*. 2021;10:804.)

Kasna regija sadržava dva okvira očitavanja koja kodiraju za dva strukturna proteina, protein L1 i protein L2 (7). Kao glavni građevni element kapside, protein L1 ima sposobnost formiranja virusu-sličnih čestica (engl. *virus like particles*, VLP) (8). VLP na svojoj površini izražavaju antigene koji aktiviraju imunološki sustav ali kako nemaju genetski materijal, nisu infektivne te su zbog toga idealan materijal za cjepivo protiv HPV-a. Za razliku od proteina L1, protein L2 se nalazi u unutrašnjosti virusa. Iako njegova uloga i mehanizam djelovanja nisu u potpunosti razjašnjeni, vjeruje se da sudjeluje u ranim koracima infekcije te u sklapanju virusne čestice (9).

Kontrolna regija predstavlja nekodirajuću sekvencu genoma, a sastoji se od 3 dijela:

- 5' segment;
- centralni segment;
- 3' segment.

Zauzima otprilike 10% genoma te sadržava transkripcijske pojačivače i promotore ključne za sintezu viralnih proteina (10). Od cijelog genoma HPV-a, upravo ova regija ima najveći stupanj raznolikosti, vjerojatno zato što ne kodira niti jedan gen te se zbog toga mogu tolerirati različite varijacije (11).

### 1.1.2. Način prijenosa

Prijenos HPV-a se ostvaruje horizontalnim ili vertikalnim putem. Kao primaran način smatra se prijenos virusa za vrijeme spolnog odnosa; direktnim kontaktom kože ili sluznice spolnih partnera (penis/cerviks, skrotum/vulva, digitalno/analno, digitalno/vaginalno). U horizontalnoj transmisiji, osim spolnim kontaktom, virus se može prenijeti neizravno preko kontaminiranih predmeta ili autoinokulacijom iz okolnih područja kože (1).

Iako je neizravan put prijenosa nedovoljno istražen, ne smije se zanemariti njegova važnost u širenju HPV infekcije upravo zbog mogućeg pozitivnog nalaza u djevice ili djece u kojih je isključeno spolno zlostavljanje. Pri tome valja poznavati karakteristike samog virusa, njegovu veliku otpornost na toplinu i suhoću u okolišu koje omogućuju da čak i nakon 7 dana dehidracije zadržava 30% svoje infektivnosti i preživi danima na različitim površinama poput odjeće ili ginekološke opreme (12).

Vertikalni put prijenosa označava prijenos virusa s majke na dijete, a može se odvijati prenatalno ili perinatalno. Prenatalan prijenos podrazumijeva infekciju ploda „*in utero*“ dok kod perinatalne infekcije dijete dođe u kontakt s virusom prilikom prolaska kroz porođajni kanal (13). Rekurentna respiratorna papilomatoza je moguća manifestacija perinatalne infekcije te se smatra da prisutnost kondiloma u roditelja podiže rizik za 231 put. Do 2003. godine dokazani kondilomi ili HPV infekcija bili su apsolutna indikacija za porod carskim rezom kada se dokazalo da carski rez nema prednost pred vaginalnim porodom te da se njegovim izvođenjem ne smanjuje mogućnost transmisije. Danas, indikacija za carski rez su veliki kondilomi koji stvaraju mehaničku zaprjeku za porod vaginalnim putem (14).

### 1.1.3. Čimbenici rizika

Zahvaljujući poznavanju načina prijenosa virusa, moguće je odrediti čimbenike koji povećavaju vjerojatnost nastanka HPV infekcije. U čimbenike rizika ubrajamo:

- promiskuitet;
- nezaštićen spolni odnos;
- mlađa životna dob (do 25. godine života);
- ranija dob prvog spolnog odnosa;
- imunokompromitiranost;
- prisutnost drugih spolno prenosivih bolesti;
- dugotrajna upotreba oralnih kontraceptiva;



- kronične upale donjeg dijela spolnog sustava;
- pušenje.

Učestalo mijenjanje spolnih partnera smatra se glavnim faktorom rizika u žena (1). Oralni kontraceptivi (OC) u HPV pozitivnih žena povećavaju relativni rizik za 1.5-3.3 puta, ali samo onih koje ih koriste dulje od 5 godina. Relativni rizik opada s povećanjem vremena od zadnje uporabe i ne razlikuje se nakon više od 10 godina od rizika u žena koje nikad nisu uzimale OC (15).

Pušenje je u oba spola povezano s višom incidencijom i prevalencijom infekcije visokorizičnim tipovima, a i stopa recidiva anogenitalnih bradavica kod pušača veća je u odnosu na nepušače (16). Određene studije pokazale su da žene koje puše više od 20 cigareta dnevno imaju veći rizik od perzistentne HPV infekcije nego žene koje puše manje od 10 cigareta dnevno (17).

Također, žene s vulvarnom intraepitelnom lezijom visokog stupnja (VIN3) koje su nastavile pušiti nakon liječenja imale su 30 puta veći rizik za razvoj perzistentne HPV infekcije (18). Snaga i značaj povezanosti variraju među populacijama koje se ispituju, odnosno ovise i o tome je li analiziran ishod kod onkogenih, neonkogenih ili pak svih tipova HPV-a.

#### **1.1.4 Patogeneza infekcije**

Virusi se repliciraju samo u živoj stanici jer im ona služi kao izvor energije za sintezu nukleinske kiseline i virusnih proteina potrebnih za sklapanje novog viriona. Humani papiloma virusi pokazuju afinitet za epitelne stanice kože i sluznica te je njihov ciklus replikacije usko vezan s procesom diferencijacije zaraženih keratinocita. Uobičajen ciklus replikacije HPV-a dijeli se na ranu i kasnu fazu. Rana faza obuhvaća ulazak virusa, replikaciju virusnog genoma u malom broju kopija, stimulaciju stanične diobe i inhibiciju apoptoze u zaraženoj stanici. Kasna faza u životnom ciklusu HPV-a uključuju ampflikaciju virusnog genoma, stvaranje nove virusne čestice i oslobađanje u okoliš s površine epitela. (7). Da bi se HPV infekcija ostvarila, potrebna je mikrotrauma epitela koja će omogućiti ulazak virusa do dubljih slojeva gdje će ciljano inficirati mitotički aktivne stanice bazalnog sloja (10). Izuzetak je sluznica maternice, u tom području virus dopire do ciljnih stanica kroz transformacijsku zonu između pločastog epitela ektocerviksa i žljezdanog epitela endocerviksa pa mikroštećenja nisu nužna (19). Ulazak virusa je spor, asinkron proces i ovisi o interakciji specifičnih molekula; virusnih antigena i receptora domaćina.

Dolazi do vezivanja proteina L1 na heparin-sulfat proteoglikan (HSPG) koji je izražen na površini bazalnih stanica. To dovodi do prve konformacijske promjene proteina L1 ovisno o ciklofilinu B, a posljedično promjeni konformacije, oslobađa se N-kraj proteina L2 na površinu virusne čestice. Kao takav, izložen je djelovanju furina; stanične proteaze koja dovodi do njegove razgradnje (20,21). Nakon proteolize proteina L2 slijede dvije naknadne interakcije L1 s HSPG-ima što dovodi do daljnjih konformacijskih preraspodjela proteina L1. Smanjuje se afinitet veze iz prve interakcije ali se drugi virusni antigeni izlažu receptoru u području ciljne stanice gdje će se odviti endocitoza koja će omogućiti internalizaciju virusa. Virus se prenosi unutar mjehurića preko endoplazmatskog retikuluma i Golgijevog aparata prema jezgri gdje nizom interakcija i strukturnih promjena vezikule dolazi do dekapidacije i otpuštanja virusnog genoma u jezgri stanice domaćina (22,23).

Nakon ulaska u jezgri, virusna DNA nalazi se u obliku episoma, a glavni proteini uključeni u amplifikaciju genoma su protein E1 i protein E2. E2 protein se veže na ishodište replikacije u području 3' segmenta LCR te privlači E1 protein formirajući E1/E2/ori kompleks. E1 protein je jedini HPV-kodirani enzim koji djeluje kao DNA-helikaza. Nakon formiranja kompleksa, E2 protein se odvaja procesom ovisnom o ATP-u, a protein E1 započinje odmatanje virusne DNA uz korištenje replikacijskih faktora domaćina za replikaciju virusnog genoma (24). Takav mehanizam rezultira u stvaranju otprilike 50-100 virusnih episoma po svakoj stanici domaćina (25). Na početnu amplifikaciju genoma, nastavlja se faza održavanja u kojoj se pokušava održati konstantan broj kopija te uspostaviti perzistentna infekcija. Replikacija virusnog genoma odvija se jednom za vrijeme S-faze staničnog ciklusa (26). E2 protein igra važnu ulogu u ovoj fazi jer kod nekih tipova HPV-a dovodi do integracije virusnog genoma u genom domaćina čime se osigurava prisutnost genetskog materijala virusa u stanicama kćeri nakon svake diobe. Ovakav proces omogućuje održavanje perzistentne infekcije u kojoj bazalne stanice služe kao rezervoar infekcije (27).

U nekom trenutku, na fazu održavanja nastavi se faza vegetativne replikacije u diferenciranim epitelnim stanicama (28). Zaražene stanice se diferenciraju i kreću prema površini epitela. U normalnim okolnostima, diferencirane stanice ne bi bile sposobne podržati sintezu virusne DNA s obzirom da više nisu mitotički aktivne, međutim prisutnost proteina E6 i E7 aktivira mehanizam replikacije stanične DNA omogućujući kontinuiranu sintezu virusne DNA.

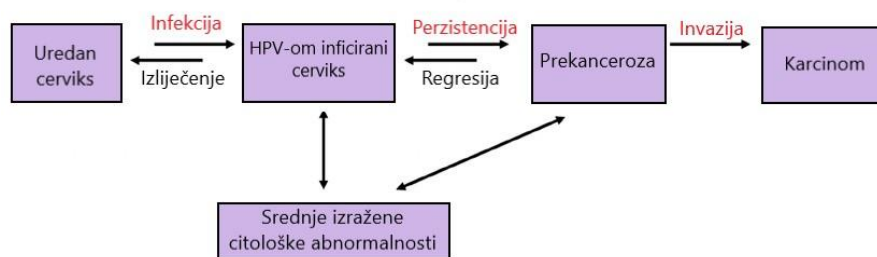
Protein E6 se veže na tumor-supresorski gen p53 i dovodi do njegove degradacije što za posljedicu ima nakupljanje genetskih mutacija koje mogu rezultirati nastankom zloćudnih novotvorina. Sličan mehanizam djelovanja ima i onkoprotein E7 koji se veže na tumor-

supresorski gen pRb. I kod nisko- i kod visokorizičnih tipova HPV-a, protein E7 ulazi u interakciju s pRb iako je afinitet vezanja čak 10 puta veći kod visokorizičnih tipova. Virusni proteini L1 i L2 sintetiziraju se naknadno, a kako su građevni elementi kapside, dovode do formiranja nove virusne čestice koja se otpušta s površine epitela ne dovodeći do lize stanice (29-31).

### 1.1.5. Uloga imunološkog sustava

Izbjegavanje umjesto aktivnog inhibiranja imunološkog odgovora smatra se ključnim za perzistiranje HPV infekcije (32). To se postiže na način što virus u početnoj fazi inficira bazalne stanice epitela koje nisu izložene cirkulirajućim imunološkim stanicama. Osim toga, kroz svoj životni ciklus ne dovodi do lize stanice pa nema karakterističnog imunološkog odgovora koji se viđa nakon stanične smrti. DNA HPV-a se može detektirati od strane imunološkog sustava tek nakon umnažanja do dovoljne razine u suprabazalnim keratinocitima kada je infekcija već u kasnoj fazi (5).

Tijekom godina ili desetljeća nakon početne infekcije, može doći do razvoja premalignih lezija koje mogu spontano nestati ili u manjem broju slučajeva napredovati do invazivnog karcinoma (Slika 2). Na sreću, manje od 10% novih infekcija preraste u perzistentnu infekciju, displaziju epitela ili karcinom čime se naglašava važnost imunološkog sustava (33).



**Slika 2.** Utjecaj perzistentne infekcije na razvoj karcinoma cerviksa. (Preuzeto i prilagođeno prema Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. J Adolesc Health. 2008;43:S41-51.)

Kao glavna meta HPV-a, keratinociti imaju važnu ulogu u ranoj fazi infekcije jer kao dio prirodene imunosti promiču adekvatnu aktivaciju stečene imunosti zbog čega ih se naziva imunološkim stražarima (34). Oni mogu djelovati kao neprofesionalne antigen prezentirajuće stanice (engl. *antigen presenting cells*, APC) jer na svojoj površini u ženskom genitalnom

sustavu izražavaju Toll-like receptore (TLR) koji se nalaze ili na njihovoj površini (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 i TLR-6) ili u endosomima (TLR-3 i TLR-9) (35,36).

TLR pripadaju obitelji imunoloških receptora koji prepoznaju molekularne obrasce povezane s patogenom (engl. *pathogen associated molecular patterns*, PAMP), a njihova interakcija rezultira aktivacijom signalnih puteva kojima se postiže izuzetno pro-inflamatoran okoliš ali i produkcija citokina (37). Profesionalne APC, u ovom slučaju Langerhansove stanice, obrađene antigene virusa prezentiraju naivnim limfocitima u limfnom čvoru, a takva interakcija dovodi do klonske ekspanzije i diferencijacije u izvršne i memorijske stanice. Jednom kad se CD8+ limfociti T diferenciraju u CTL, mogu ubijati stanice zaražene virusom bez potrebe za dendritičkim stanicama (38). Limfociti B proizvode neutralizirajuća protutijela usmjerena na glavni kapsidni protein L1 i pomažu APC-ima u poticanju proliferacije citotoksičnih limfocita T. Limfociti T imaju ključnu ulogu u sprječavanju kronične infekcije (39).

Osim o imunološkom sustavu, ishod infekcije HPV-om ovisi i o HPV tipu. Do danas, opisano je više od 200 tipova HPV-a, temeljito sekvencioniranih te numeriranih prema redoslijedu njihova otkrića. Od ukupnog broja, čak 40 tipova povezuje se s inficiranjem anogenitalne sluznice (40). S obzirom na njihovu sposobnost da u kontaktu s epitelom dovedu do maligne transformacije, dijele se na:

- visokorizične tipove (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 i 66);
- niskorizične tipove (6, 11, 40, 42, 43, 44 i 54) (41).

### **1.1.6. Epidemiologija**

HPV je najčešća spolno prenosiva bolest. HPV infekcija i s njom povezane bolesti pogađaju i žene i muškarce. Procjenjuje se da će oko 80% spolno aktivnih žena i muškaraca biti zaraženo HPV-om barem jednom tijekom života (42). Od ukupno inficiranih HPV-om, čak 80% njih nalazi se unutar dobne skupine od 17 do 33 godine, a najveći broj ima između 20 i 24 godine (43). Prevalencija među ženama u svijetu procjenjuje se na više od 290 milijuna, a vjerojatnost infekcije pri jednom heteroseksualnom spolnom odnosu iznosi od 28% do čak 60% (1). Prevalencija visokorizičnih tipova HPV-a u Republici Hrvatskoj je 36,3%, dok je prevalencija niskorizičnih tipova HPV-a 8.7%. Najčešće izoliran tip je HPV 16, a slijede ga HPV 6, HPV 11 te HPV 31 (44).

Svake godine u SAD-u otkrije se otprilike 47 000 novih slučajeva tumora na područjima gdje se često izolira HPV, a od tog broja otprilike 37 000 povezano je s HPV infekcijom. Karcinom vrata maternice je drugi najčešći karcinom u žena, a kao glavni predisponirajući

faktor za nastanak odgovoran je HPV (1). Prema informacijama Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) svake godine u SAD-u kod približno 12 000 žena bit će dijagnosticiran karcinom vrata maternice, a više od 4000 njih će umrijeti unatoč probirnim metodama i liječenju (45). U Europskoj uniji (EU) je 2020. godine dijagnoza karcinoma vrata maternice postavljena kod 30 447 žena, dok je od te bolesti umrlo njih 13 437 iako se radi o jednom od najlakše sprječivih vrsta raka. Stopa incidencije u 2020. godini u RH iznosila je 12,6, a smrtnosti 5,4 na 100 000 žena (46). Najviše stope incidencije i smrtnosti prisutne su u zemljama u razvoju, a razlog tome je nedostatak primjerene medicinske skrbi koja uključuje usluge cijepljenja, probira te adekvatnog liječenja zloćudnih promjena (47). Osim karcinoma vrata maternice, HPV je odgovoran i za promjene epitelnih stanica u području anusa, penisa, vagine, vulve ali i orofarinksa (48). Genotipovi HPV-a 16 i 18 smatraju se odgovornim za 55%, odnosno 15% svih invazivnih karcinoma vrata maternice u svijetu (49). Nadalje, približno 85% tumora anusa, 50% tumora vulve i penisa, 70% vaginalnih tumora može se pripisati HPV infekciji. Važno je naglasiti da se HPV-16 izolira kod gotovo svih tumora ekscervikalnog područja povezanih s HPV-infekcijom (50,51).

## 1.2. Kliničke manifestacije HPV infekcije

Nakon infekcije, uobičajeno vrijeme inkubacije je od 3 tjedna do 6 mjeseci prije kliničke manifestacije bolesti. U većini slučajeva, radi se o subkliničkoj infekciji. Takve osobe su u potpunosti bez simptoma i vidljivih promjena, a najčešće ona i prolazi bez ikakvih reperkusija po zdravlje pojedinca. Oko 70% žena nakon godine dana od infekcije postane HPV DNA negativna bez ikakva liječenja, a čak do 90% nakon 2 godine (1).

HPV infekcija može dovesti do različitih anogenitalnih ali i ekscervikalnih promjena (slika 3). Od klinički manifestnih oblika najčešće se pojavljuju kondilomi. Kondilomi su spolne bradavice koje prema izgledu dijelimo na:

- šiljaste (condylomata acuminata);
- ravne (condylomata plana);
- papularne (condylomata papulosa);
- gigantske (condyloma Buschke-Lowenstein).

| <b>EKSTRAGENITALNE KOŽNE BOLESTI</b>                   | <b>TIP HPV-a</b>                                       |
|--|--|
| Obične bradavice (verrucae vulgares)                   | 1, 2, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65                        |
| Plantarne bradavice                                    | 1, 2, 4, 63  |
| Ravne bradavice (verrucae planae)                      | 3, 10, 27, 28, 38, 41, 49                              |
| Butcher's warts (bradavice mesara)                     | 1, 2, 3, 4, 7, 10, 28                                  |
| Mozaične bradavice                                     | 2, 27, 57  |
| Planocelularni karcinom nokta                          | 16   |
| Benigna epidermodysplasia verruciformis                | 2, 3, 10, 12, 15, 19, 36, 46, 47, 50                   |
| Benigna ili maligna epidermodysplasia verruciformis    | 5, 8, 9, 10, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 25, 25, 37, 38    |
| Kožne promjene koje nisu verukozne                     | 37, 38   |
| <b>EKSTRAGENITALNE BOLESTI SLUZNICE</b>                | <b>TIP HPV-a</b>                                       |
| Respiratorna papilomatoza                              | 6, 11  |
| Planocelularni karcinom pluća                          | 6, 11, 16, 18  |
| Laringalni papilom                                     | 6, 11, 30  |
| Laringalni karcinom                                    | 16, 18   |
| Papilom maksilarnog sinusa                             | 57   |
| Planocelularni karcinom sinusa                         | 16, 18   |
| Papilom konjunktive                                    | 6, 11  |
| Karcinom konjunktive                                   | 16   |
| Oralna fokalna epitelna hiperplazija (Heckova bolest)  | 13, 32   |
| Karcinom sluznice usne šupljine                        | 16, 18   |
| Leukoplakija sluznice usne šupljine                    | 16, 18   |
| Planocelularni karcinom ezofagusa                      | 16, 18   |
| <b>ANOGENITALNE BOLESTI</b>                            | <b>TIP HPV-a</b>                                       |
| Šiljasti kondilomi (condylomata acuminata)             | 6, 11, 30, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 54                  |
| Bovenoidna papuloza                                    | 16, 18, 34, 39, 42, 45                                 |
| Bowenova bolest  | 16, 18, 31, 34   |
| Gigantski kondilom (Buschke-Löwenstein)                | 6, 11  |
| Nespecificirana intraepitelna neoplazija               | 30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69 |
| Intraepitelna neoplazija niskog stupnja                | 6, 11, 43  |
| Intraepitelna neoplazija srednjeg stupnja              | 31, 33, 35, 42, 44, 45, 51, 52                         |
| Intraepitelna neoplazija visokog stupnja               | 16, 18, 56, 58   |
| Karcinom vulve   | 6, 11, 16, 18  |
| Karcinom vagine  | 16   |
| Karcinom cerviksa                                      | 16, 18, 31   |
| Karcinom anusa   | 16, 31, 32, 33   |
| Karcinom <i>in situ</i> penisa (erythroplasia Queyrat) | 16   |
| Karcinom penisa  | 16, 18   |

**Slika 3.** Bolesti i odgovarajući HPV tipovi. (Preuzeto i prilagođeno prema Ljubojević S, Lipozenčić J, Skerlev M. Genitalne infekcije humanim papilomavirusom. *Medicus* 2007;16:51-57.)

Kondilomi mogu biti lokalizirani na bilo kojem području anogenitalne regije, iako postoje određena predilekcijska mjesta. Kod muškaraca najčešće je to distalni dio korpusa penisa, korijen penisa, skrotalno, u pubičnoj regiji, ispod unutrašnjeg lista prepucija, na glaviću penisa, koroni glandis i perianalno. U žena su najčešće lokacije vulva, male usne, vaginalno ušće i perianalno područje.

Od prethodno navedenih, najčešće se pojavljuju šiljasti kondilomi. U 90% slučajeva uzrokovani su HPV genotipovima niskog rizika 11 i 16. Skloni su konfluiranju i širenju u mokraćnu cijev, analni kanal i rodnicu. U slučaju da se radi o manjem broju kondiloma, osoba može biti u potpunosti bez simptoma. Kod većeg broja, mogući simptomi su svrbež, krvarenje, pečenje, osjetljivost, vaginalni sekret i bol (52).

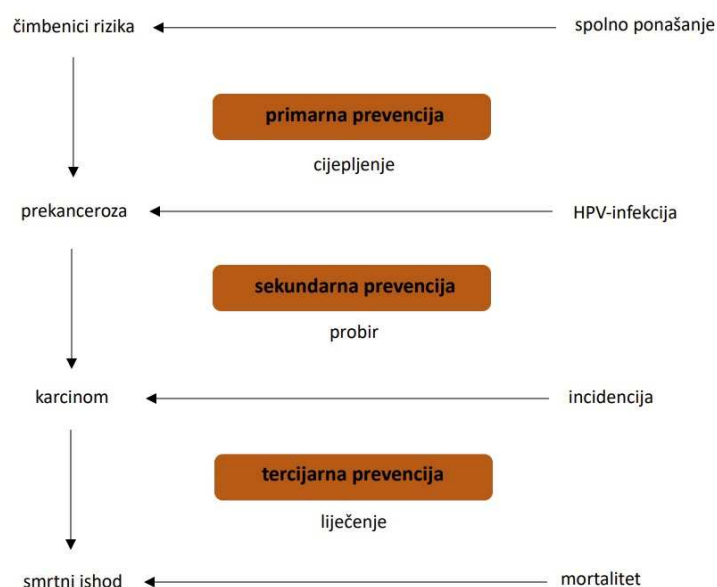
HPV infekcija dovodi do abnormalnih promjena unutar epitela vrata maternice koje nazivamo displazijom epitela. Cervikalna displazija se prema prijašnjoj nomenklaturi tumačila i kao cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN). S obzirom na udio izmijenjenih stanica unutar epitela, razlikovala su se 3 stupnja; CIN1, CIN2 i CIN3. Kod cervikalne intraepitelne neoplazije visokog stupnja (CIN3) cijeli je epitel bio izmijenjen s abnormalnim stanicama pa se nazivao i karcinomom „*in situ*“. Danas se displazija epitela u području cerviksa opisuje kao skvamozna intraepitelna lezija (*squamous intraepithelial lesion*, SIL) koju je moguće podijeliti na onu niskog (LSIL) ili visokog stupnja (HSIL). Pod LSIL obuhvaćene su promjene koje odgovaraju CIN1 dok su pod nazivom HSIL uključene promjene koje su se prije opisivale kao CIN2 i CIN3 (1).

Oko 60% CIN1 će regresirati nakon jedne godine. Žene s CIN2 i CIN3 su pod većim rizikom za razvoj invazivnog karcinoma iako je prosječno vrijeme progresije i dalje nekoliko godina (slika 2) (61).

U orofarinksu, razlikujemo HPV pozitivne i HPV negativne karcinome pločastog epitela. HPV je naj snažnije povezan s orofaringealnim karcinomom skvamoznih stanica (engl. *oropharyngeal squamous cell carcinoma*, OPSCC) koji se nalaze na krajnicima i bazi jezika, a upravo karcinomi na tim mjestima čine sve veći udio svih OPSCC-a. Često su pacijenti s HPV+ OPSCC mlađe životne dobi od tipičnog bolesnika s tumorom glave i vrata, a u anamnezi im nedostaje značajna povijest pušenja i pijenja (53).

### 1.3. Prevencija

Kod prevencije, postoje tri mjesta mogućeg djelovanja s ciljem sprječavanja ili HPV infekcije ili HPV bolesti s određenom kliničkom manifestacijom (slika 4).



**Slika 4.** Prikaz uzročno-posljedičnih odnosa i razina prevencije. (Preuzeto od Karelović D i suradnici. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Medicinska naklada Zagreb;2012:472 str.)

Primarna prevencija je prva razina intervencije, ona obuhvaća primjenu cjepiva, no kako ono nije uvršteno u kalendar obveznog cijepljenja i kako nije učinkovito protiv svih tipova HPV-a, mjere zaštite u smislu izbjegavanja čimbenika rizika i dalje ostaju temelj u prevenciji infekcije.

Sekundarna prevencija se odnosi na obavljanje redovitih ginekoloških pregleda uz Papa test jednom godišnje koji služi kao probirna metoda za premaligne i maligne promjene vrata maternice. Radi se o citološkoj pretragi pri čemu se analizira izgled i struktura stanica te se u slučaju prisutnosti perinuklearne vakuolizacije citoplazme te uvećane jezgre govori o koilocitima, a njihova prisutnost posljedica je umnožavanja virusa.

Pod tercijarnom prevencijom ubrajamo sve modalitete liječenja već dijagnosticiranih malignoma povezanih s HPV-om (1).



### 1.3.1 Cjepivo

Trenutno postoje tri vrste cjepiva protiv HPV-a licencirana od strane Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA):

- dvovalentno cjepivo (*Cervarix*®, 2vHPV);
- kvadrivalentno cjepivo (*Gardasil*®, 4vHPV);
- deveterovalentno cjepivo (*Gardasil 9*®, 9vHPV).

Dvovalentno cjepivo djeluje na HPV tipove 16 i 18, a kvadrivalentno cjepivo uz 16 i 18 djeluje i na tipove 6 i 11. Deveterovalentno cjepivo je najnovije cjepivo protiv HPV-a odobreno 2014. godine od strane FDA koje osim prethodno navedenih djeluje i na HPV tipove 31, 33, 45, 52 i 58, a od 2016. godine je i jedino cjepivo protiv HPV-a koje se primjenjuje u Sjedinjenim američkim državama (SAD).

Antigen HPV cjepiva je glavni kapsidni protein L1, proizveden korištenjem rekombinantne DNA tehnologije. Proteini L1 formiraju neinfektivne neonkogene jedinice koje se nazivaju VLP. VLP su jako slične virusu pa protutijela na VLP također djeluju i na sami virus, a kako su snažni imunogeni, induciraju visoku proizvodnju protutijela što je i razlog visoke učinkovitosti cjepiva. L1 protein se proizvodi procesom fermentacije koristeći kvasac *Saccharomyces cerevisiae*. Svaka doza *Gardasil 9*® cjepiva sadržava aluminij kao adjuvans (54).

CDC preporučuje cijepljenje između 11. i 12. godine iako se ono može primjeniti i u dobi od 9 godina. Ukoliko je prva doza cjepiva primljena prije navršetka 15. godine, druga doza se primjenjuje s razmakom od 6 do 12 mjeseci. U slučaju da osoba ima između 15 i 26 godina, potrebno je primjeniti tri doze cjepiva na način da se druga doza daje 2 mjeseca, a treća 6 mjeseci nakon prve doze. 26 godina je uzeto kao dobna granica kada CDC više ne preporuča cijepljenje jer se smatra da ne postoji toliki benefit s obzirom da je većina iz te dobne skupine već bila u kontaktu s više tipova HPV-a, a kao najbolji način prevencije tada, navode se redoviti ginekološki pregledi.

Cjepivo je proglašeno sigurnim i učinkovitim i njegova sigurnost se nadzire od strane CDC-a i FDA. Ono je proučavano u studijama na tisućama ljudi koje nisu pokazale pojavu ozbiljnih nuspojava. Od blažih nuspojava prijavljena je bol na mjestu primjene cjepiva, groznica, vrtoglavica, nesvjestica i mučnina (55).

Što se tiče učinkovitosti, *Gardasil 9*® cjepivo nije učinkovito protiv tipova koji nisu njime obuhvaćeni ili HPV tipova kojima je osoba prethodno bila izložena najčešće spolnim odnosom. Važno je znati da cjepivo ne pruža apsolutnu zaštitu u sprječavanju nastanka s HPV-om povezanih promjena niti smanjuje važnost kliničkog pregleda ili dijagnostičkih postupaka savjetovanih od strane liječnika. Ispitivanja koja su dovela do odobrenja *Gardasil 9*® cjepiva pokazala su da je u gotovo 90% slučajeva učinkovit u sprječavanju s HPV-om povezanih malignih promjena (55,56). Cijepljenjem se ne štite samo cijepljene osobe već se na taj način može smanjiti prevalencija infekcija HPV tipovima obuhvaćenih cjepivom i kod necijepljenih (imunitet krda). U jednom od istraživanja *Gardasil*® cjepiva u Australiji, zemlji u kojoj je veliki udio djevojčica cijepljen, učestalost genitalnih bradavica se smanjila tijekom prve 4 godine programa cijepljenja kod mlađih muškaraca iako u to vrijeme nisu bili cijepljeni (57). Dodatni dokaz o utjecaju masovnog cijepljenja na zaštitu necijepljenih pružila je meta-analiza koja je pokazala da se dijagnoza genitalnih bradavica smanjila za 31% među ženama između 25 i 29 godina, 48% među muškarcima između 15 i 19 godina i za 32% među muškarcima između 20 i 24 godine nakon uvođenja samo za djevojčice cijepnog programa u 14 država (58). Analizom podataka iz kliničkog ispitivanja *Cervarix*® u Kostariki prikazano je da je čak jedna doza cjepiva bila dovoljna da proizvede otprilike 9 puta više protutijela nego što bi ih organizam proizveo sam u odgovoru na prirodnu HPV infekciju (59). Za sada je utvrđeno da zaštita od infekcija ciljanim tipovima HPV-a traje najmanje 10 godina s *Gardasil*® cjepivom, 11 godina s *Cervarix*® cjepivom i najmanje 6 godina s *Gardasil 9*® cjepivom. Dugoročne studije koje su u tijeku pomoći će u boljem razumijevanju trajanja zaštite (60).

#### **1.4. Cijepljenje protiv HPV-a u Republici Hrvatskoj**

U Republici Hrvatskoj (RH) cjepivo je u primjeni od same registracije cjepiva od 2007. godine. Cijepljenje protiv HPV-a uvršteno je u Provedbeni program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva i pojedince pod posebnim rizikom kao preporučeno, neobvezno i besplatno cijepljenje, a provodi se od školske godine 2015./16. Od 2019. godine ovisno o dostupnosti cjepiva, cijepiti se mogu sve osobe od 9 do 25 godina starosti (uključujući i nju). Prema Programu cijepljenja, obveza liječnika školske i adolescentne medicine je održavanje edukativnih sastanaka i radionica roditeljima čija djeca pohađaju osmi razred osnovne škole te preko njih uputiti poziv na cijepljenje protiv HPV-a. Učenici i redoviti studenti cijepi se kod nadležnog liječnika školske i adolescentne medicine dok se osobe koje nisu u obrazovnom sustavu mogu cijepiti u epidemiološkim ambulancama i punktovima za

cijepljenje Zavoda za javno zdravstvo (61). U program provedbe cijepljenja protiv HPV-a do školske godine 2021./22. (uključujući i nju) bili su uključeni učenici osmog razreda osnovne škole, a od školske godine 2022./23. u program provedbe cijepljenja uključeni su učenici od petog do osmog razreda osnovne škole. Učenici osmog razreda osnovne škole imaju mogućnost simultanog cijepljenja prilikom dolaska na cijepljenje cjepivom predviđenim kalendarom cijepljenja (*Dultavax*®, Td-IPV). Cijepljenje u RH se vrši cjepivom dostupnim pod nazivom *Gardasil 9*®. Kao i u svijetu, postoje dvije moguće sheme primjene cjepiva s obzirom na dob. Djevojčice i dječaci u dobi do 14 godina uključujući i nju, primaju dvije doze u razmaku od 6 mjeseci, a stariji od 15 godina primaju cjepivo u 3 doze po principu 0-2-6 mjeseci.

Postotak cijepljenih jako varira u zemljama Europe od 5 do čak 90%. Prisutan je trend povećanja broja cijepljenih, a to potvrđuju podatci Nastavnog zavoda za javno zdravstvo (NZJZ) prema kojima je 2016.godine prvu dozu primilo 5 282 djece i mladih dok je 2022. godine prvom dozom cijepljeno njih 21 306 (46).

### **1.5. E-informirani pristanak za cijepljenje protiv HPV-a**

Od školske godine 2022./23. ambulante za školsku i adolescentnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije koriste se aplikacijom *Terminko (e-Sustavi d.o.o., Zagreb, Hrvatska)* u svome radu. Unutar aplikacije omogućuje se odabir određene usluge koja je u nadležnosti liječnika školske i adolescentne medicine. Roditelji na taj način mogu naručiti svoje dijete na pregled pri upisu u prvi razred osnovne škole, sistematske preglede za vrijeme školovanja, cijepljenje cjepivom koje je dio obveznog kalendara cijepljenja ali i na cijepljenje protiv HPV-a. Nakon odabira usluge, također izabiru i vrijeme (datum i sat) od ponuđenih. Ovaj način naručivanja djece na pregled ili cijepljenje alternativa je klasičnom naručivanju djece preko poziva upućenog liječniku ili drugom zdravstvenom djelatniku.

U e-informiranom pristanku za cjepivo protiv HPV-a, roditelji mogu pristati (pristanak sa „*da*“) ili odbiti (pristanak sa „*ne*“) cijepiti svoje dijete, ali mogu odabrati i opciju dodatnog informiranja (pristanak sa „*trebam još informacija*“) pri čemu dogovaraju termin savjetovanja s liječnikom koji ih educira o spolno prenosivim bolestima, njihovim kliničkim manifestacijama te upoznaje s cjepivom protiv HPV-a. Nakon informiranja, roditelji imaju pravo odlučiti žele li cijepiti svoje dijete ili ne.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj e-informiranog pristanka i dodatnog informiranja o HPV-cijepljenju na procijepljenost djece protiv HPV-a nakon uvođenja aplikacije u rad školskih ambulanta Splitsko-dalmatinske županije. Daljnji ciljevi bili su odrediti utječe li simultano cijepljenje (*Gardasil 9*® i *Dultavax*®) na procijepljenost protiv HPV-a djece završnog razreda osnovne škole te je li pozivanje na HPV cijepljenje učenika od petog do osmog razreda osnovne škole dodatno povećalo obuhvat cijepljene djece do petnaeste godine života.

Hipoteze istraživanja su:

1. Uvođenje e-informiranog pristanka povećava procijepljenost djece protiv HPV-a.
2. Dodatno informiranje roditelja o cijepljenju protiv HPV-a povećava procijepljenost protiv HPV-a.
3. Istovremeno davanje HPV cjepiva i redovnog cjepiva predviđenog kalendarom cijepljenja povećava procijepljenost protiv HPV-a učenika završnog razreda osnovne škole.
4. Pozivanje na HPV cijepljenje učenika od petog do osmog razreda osnovne škole dodatno povećava obuhvat cijepljene djece do petnaeste godine života.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Ustroj istraživanja

Ova retrospektivna opservacijska studija provedena je na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (NZJZ SDŽ) u periodu od studenoga 2023. godine do lipnja 2024. godine. Pristupnik i njegov mentor uputili su zamolbu etičkom povjerenstvu NZJZ SDŽ za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja koje je studiju odobrilo rješenjem br. 2181-103-01-24-11 pri tom poštujući da je u skladu sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba uključenih u istraživanje.

Prikupljeni su te analizirani podatci o broju učenika cijepljenih protiv HPV-a kroz proteklih pet školskih godina (2019./20. - 2023./24.) u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Uvidom u registar cijepljenih NZJZ SDŽ i elektronske zapise programa *Prevention complete* utvrđeni su podatci o ukupnom broju cijepljenih protiv HPV-a te utvrđen broj djece završnog razreda osnovne škole koja su tijekom protekle dvije školske godine simultano cijepljena *Gardasil 9*® te *Dultavax*® cjepivom. Uvidom u elektronske zapise aplikacije *Terminko*® određen je broj cijepljene djece u protekle dvije godine čiji su roditelji prethodno ispunili e-informirani pristanak te broj roditelja koji su se dodatno informirali prije odluke o cijepljenju vlastite djece i broj djece koja su cijepljena nakon dodatnog informiranja roditelja.

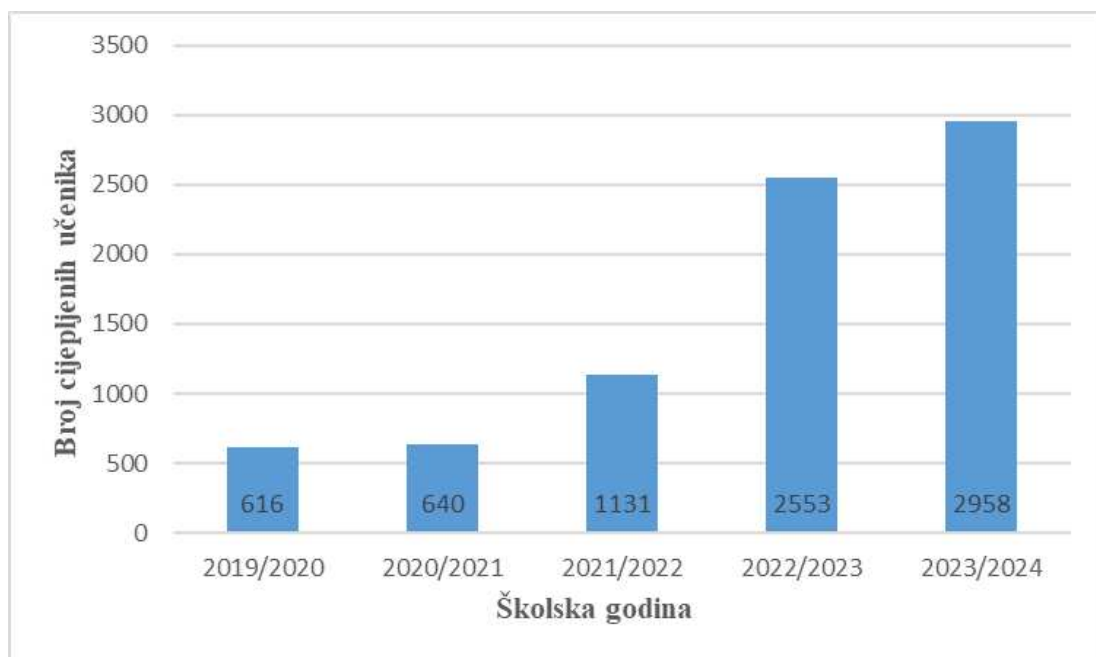
### 3.2. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu grafova te tabličnog prikaza. Za statističku analizu korišten je program Statistica 13.5. U svrhu testiranja razlika u kategorijskim varijablama među skupinama korišten je  $\chi^2$ -test (hi-kvadrat). Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

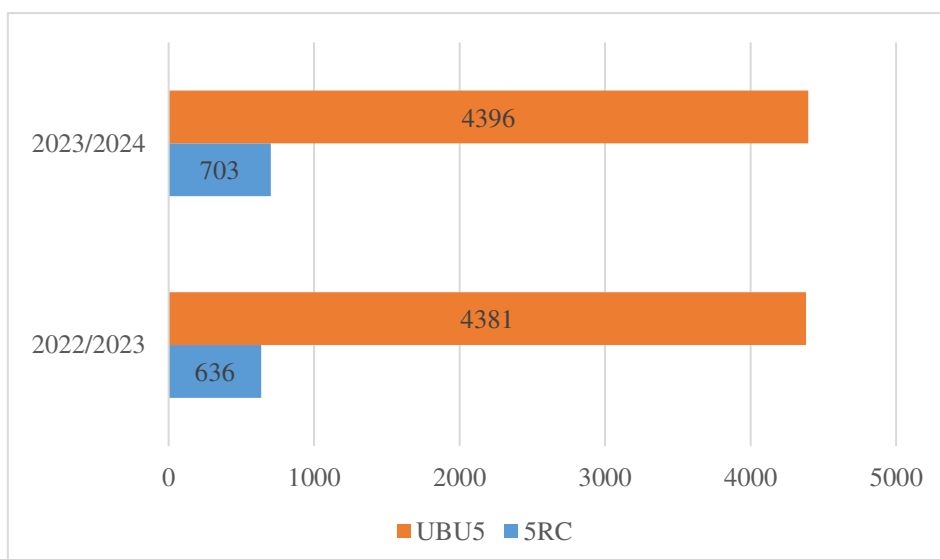


Prikupljeni su te analizirani podatci o broju cijepljenih učenika protiv HPV-a kroz proteklih pet školskih godina (2019./20. - 2023./24.) u Splitsko-dalmatinskoj županiji. U školskim godinama 2019./20., 2020./21. te 2021./22. provodilo se cijepljenje nad učenicima osmog razreda osnovne škole te je u školskoj godini 2019./20. cijepljeno 616 učenika, u 2020./21. 640 učenika, a u 2021./22. 1131 učenik. Od školske godine 2022./23. (uključujući i nju) cijepljenje se provodi nad učenicima od petog do osmog razreda osnovne škole. U školskoj godini 2022./23. cijepljeno je 2553 učenika, a u 2023./24. 2958 učenika (Slika 5). Prateći period proteklih pet školskih godina vidljiv je konstantni porast u broju cijepljenih učenika protiv HPV-a.



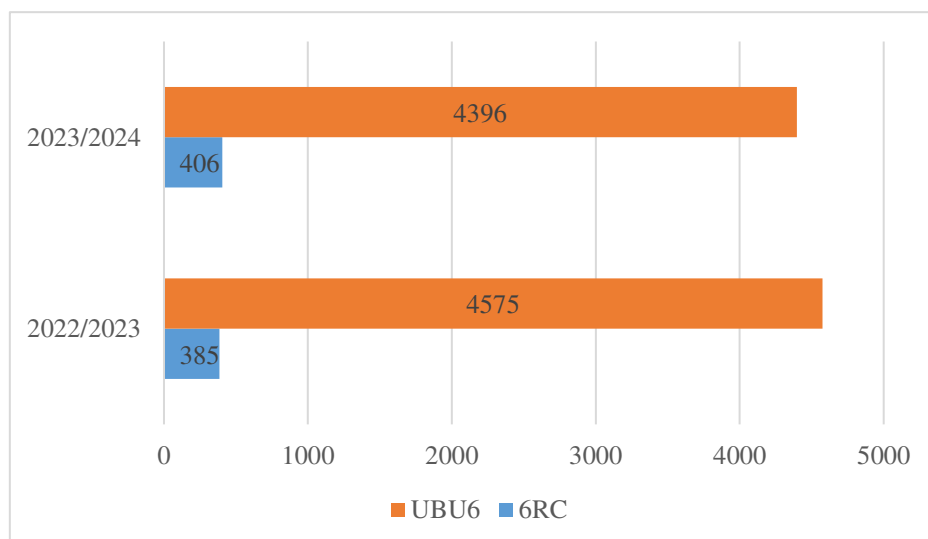
**Slika 5.** Prikaz ukupnog broja cijepljenih učenika pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije za razdoblje 2019./20.-2023./24.

U petom razredu u školskoj godini 2022./23. od ukupnog broja učenika (4381) cijepljeno je njih 636 (14,52%), a u školskoj godini 2023./24. cijepljeno je 703 (15,99%) učenika od ukupnog broja učenika u petom razredu (4396) (Slika 6).



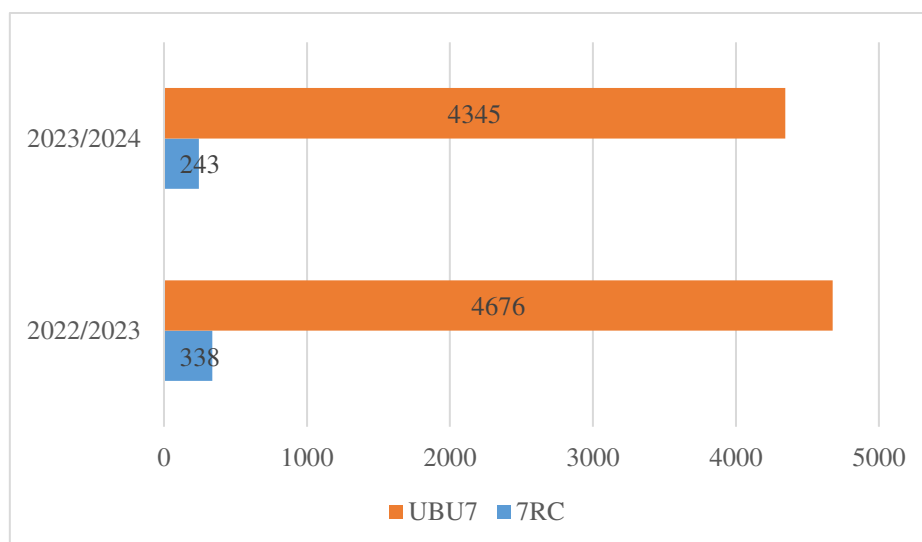
**Slika 6.** Prikaz broja cijepljenih učenika u petom razredu pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u odnosu na ukupan broj učenika petog razreda u školskim godina 2022./23. te 2023./24. Kratice: 5RC- broj cijepljenih u petom razredu, UBU5- ukupan broj učenika petog razreda

U šestom razredu u školskoj godini 2022./23. od ukupnog broja učenika (4574) cijepljeno je njih 385 (8,42%), a u školskoj godini 2023./24. cijepljeno je 406 (9,24%) učenika od ukupnog broja (4396) (Slika 7).



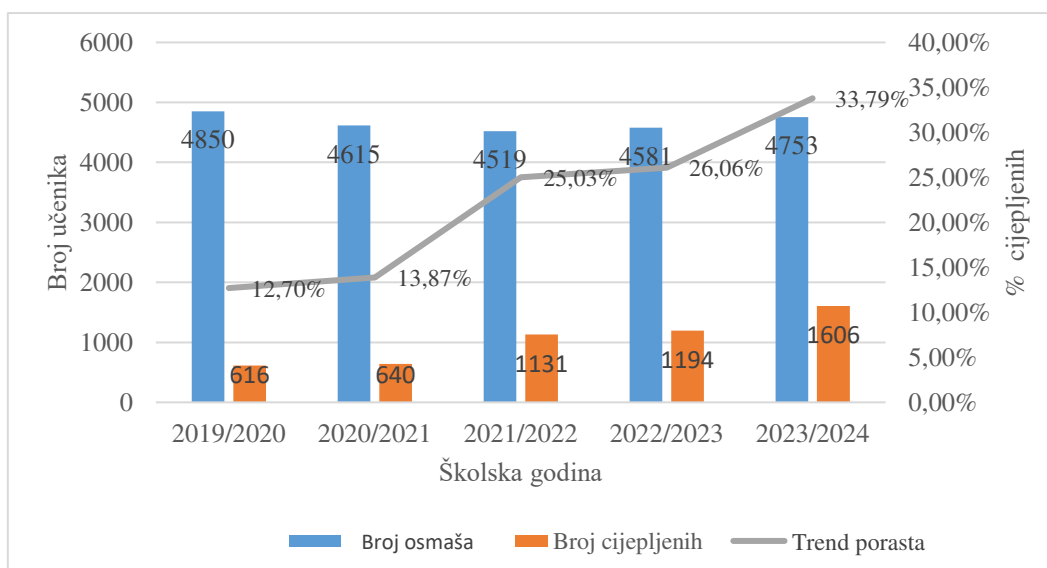
**Slika 7.** Prikaz broja cijepljenih učenika u šestom razredu pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u odnosu na ukupan broj učenika šestog razreda u školskim godinama 2022./2023. te 2023./24. Kratice: 6RC- broj cijepljenih u šestom razredu, UBU6-ukupan broj učenika šestog razreda

U sedmom razredu u školskoj godini 2022./23. od ukupnog broja učenika (4676) cijepljeno je njih 338 (7,23%), a u školskoj godini 2023./24. cijepljeno je 243 (5,59%) učenika od ukupnog broja učenika sedmog razreda (4345) (Slika 8).



**Slika 8.** Prikaz broja cijepljenih učenika u sedmom razredu pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u odnosu na ukupan broj učenika sedmog razreda u školskim godinama 2022./23. te 2023./24. Kratice: 7RC-broj cijepljenih u sedmom razredu, UBU7-ukupan broj učenika sedmog razreda

Broj cijepljenih učenika u osmom razredu pratio se u periodu od školske godine 2019./20. do 2023./24. (Slika 9). U školskoj godini 2019./20. cijepljeno je 12,70% učenika osmih razreda, u školskoj godini 2020./21. cijepljeno je 13,87%, u školskoj godini 2021./22. cijepljeno je 25,03%, u školskoj godini 2022./23. cijepljeno je 26,06% i u školskoj godini 2023./24. cijepljeno je 33,79% učenika osmih razreda. Primjenom  $\chi^2$  testa dobivena je statistički značajna razlika između opaženih i očekivanih frekvencija u navedenim godinama kod učenika osmih razreda ( $P < 0.001$ ).



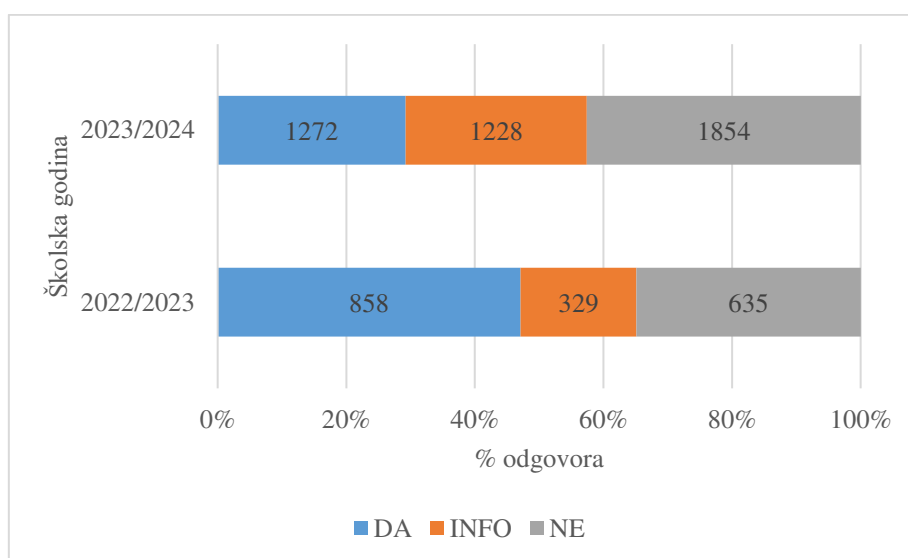
**Slika 9.** Prikaz broja cijepljenih učenika u osmom razredu pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u odnosu na ukupan broj učenika osmog razreda u periodu od školske godine 2019./20. do 2023./24.

U školskoj godini 2022./23. od ukupnog broja cijepljenih učenika, njih čak 53,23% bili su učenici petog, šestog i sedmog razreda, a udio od 46,77% činili su učenici osmog razreda. U školskoj godini 2023./24. od ukupnog broja cijepljenih učenika, učenici petog, šestog i sedmog razreda činili su udio od 45,71%, a učenici osmog razreda 54,29% (Tablica 1).

**Tablica 1.** Prikaz ukupnog broja cijepljenih u petom, šestom, sedmom i osmom razredu u odnosu na ukupan broj cijepljenih učenika pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije za razdoblje školske godine 2022./23. te 2023./24.

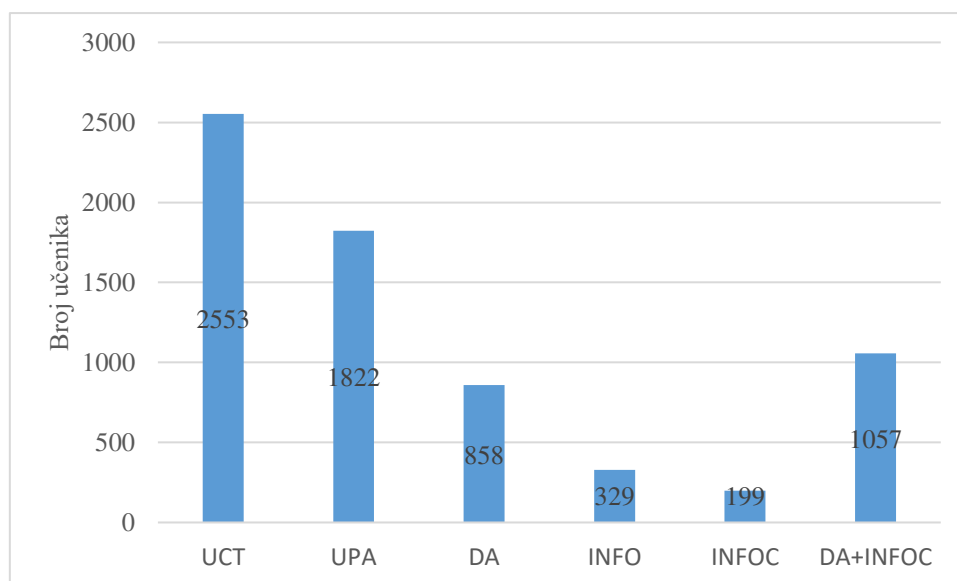
| Školska godina | Broj učenika, N (%)             |   |                            |
|----------------|---------------------------------|---|----------------------------|
|                | Ukupan broj cijepljenih učenika | Cijepljeni u petom, šestom i sedmom razredu | Cijepljeni u osmom razredu |
| 2022/2023      | 2553(100,00)                    | 1359(53,23)                                 | 1194(46,77)                |
| 2023/2024      | 2958(100,00)                    | 1352(45,71)                                 | 1606(54,29)                |

U školskoj godini 2022./23. e-informirani pristanak poslan je prema 1822 roditelja, a u školskoj godini 2023./24. prema 4354 roditelja. Od ukupnog broja pozvanih 2022./23., čak njih 858 (47,09%) je prihvatilo odmah cijepiti svoje dijete, njih 329 (18,06%) odlučilo je da im je potrebno više informacija o cjevivu, a njih 635 (34,85%) odbilo je cijepiti svoje dijete. Od ukupnog broja pozvanih 2023./24., njih 1272 (29,21%) prihvatilo je cijepiti svoje dijete, njih 1228 (28,20%) odlučilo se dodatno informirati o cjevivu, a njih 1854 (42,58%) odbilo je cijepiti dijete (Slika 10).



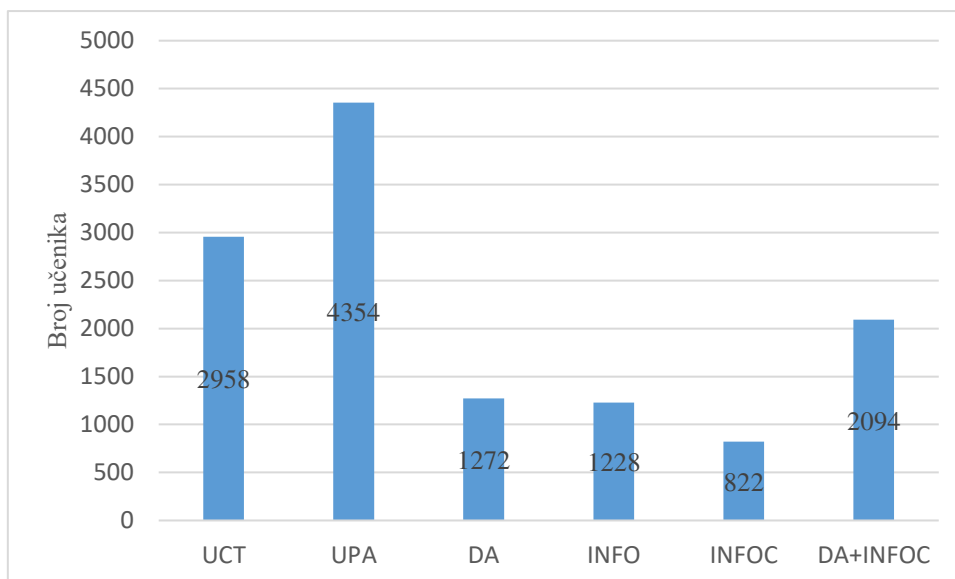
**Slika 10.** Prikaz udjela odgovora roditelja na naručivanje za cijepljenje protiv HPV-a u aplikaciji pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije za razdoblje školske godine 2022./23. te 2023./24. Kratice: DA- pristanci sa „da“, INFO-dodatno informiranje, NE- pristanci sa „ne“

U školskoj godini 2022./23. ukupan broj cijepljenih učenika bio je 2 553. Od 2 553 cijepljenih učenika njih 41,40% cijepljeno je prethodno koristeći e-informirani pristanak, a od toga je bilo 33,61% pristanaka sa „da“. Od ukupnog broja dodatno informiranih (329), njih čak 199 (60,49%) pristalo je cijepiti svoje dijete nakon edukativnog razgovora sa specijalistom školske i adolescentne medicine što čini 7,79% od ukupnog broja cijepljenih te godine. Ukupan broj cijepljenih preko e-informiranog pristanka bio je 1 057, odnosno gotovo 58,01% od ukupnog broja pozvanih učenika (Slika 11).



**Slika 11.** Prikaz ukupnog broja cijepljenih preko e-informiranog pristanka pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u odnosu na ukupan broj pozvanih preko aplikacije te ukupan broj cijepljenih učenika u školskoj godini 2022./23. Kratice: UCT- ukupan broj cijepljenih, UPA-ukupan broj pozvanih preko aplikacije, DA-pristanici sa „da“, INFO-dodatno informiranje, INFOC-ukupan broj dodatno informiranih i cijepljenih, DA+INFOC- ukupan broj cijepljenih preko e-informiranog pristanka

U školskoj godini 2023./24. ukupan broj cijepljenih učenika bio je 2 958. Od 2 958 cijepljenih učenika većinski udio njih (70,79%) cijepljen je prethodno koristeći e-informirani pristanak, a od toga je bilo čak 43,00% pristanaka sa „da“. Od ukupnog broja dodatno informiranih (1 228), značajan udio njih (66,94%) pristao je cijepiti svoje dijete nakon edukativnog razgovora sa specijalistom školske i adolescentne medicine što čini 27,79% od ukupnog broja cijepljenih te godine. Ukupan broj cijepljenih preko e-informiranog pristanka bio je 2 094, odnosno 48,09% od ukupnog broja pozvanih učenika (Slika 12).



**Slika 12.** Prikaz ukupnog broja cijepljenih preko e-informiranog pristanka pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u odnosu na ukupan broj pozvanih preko aplikacije te ukupan broj cijepljenih učenika u školskoj godini 2023./24. Kratice: UCT- ukupan broj cijepljenih, UPA-ukupan broj pozvanih preko aplikacije, DA-pristanci sa „da“, INFO-dodatno informiranje, INFOC-ukupan broj dodatno informiranih i cijepljenih, DA+INFOC- ukupan broj cijepljenih preko e-informiranog pristanka

Od uvođenja e-informiranog pristanka u rad školskih ambulanta, cijepljeno je ukupno 5 511 učenika. Od ukupnog broja cijepljenih, više od polovice cijepljenih (57,18%) koristilo se e-informiranim pristankom dok je njih 42,82% cijepljeno bez e- informiranog pristanka (Tablica 2).

**Tablica 2.** Razdioba ukupnog broja cijepljenih učenika s obzirom na korištenje e-informiranog pristanka pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije za razdoblje školske godine 2022./2023. te 2023./2024.

| Školska godina | Broj učenika, N(%)              |   |   |
|----------------|---------------------------------|---|---|
|                | Ukupan broj cijepljenih učenika | Cijepljeni preko e-informiranog pristanka | Cijepljeni bez e-informiranog pristanka |
| 2022/2023      | 2553(100,00)                    | 1057(41,40)                               | 1496(58,60)                             |
| 2023/2024      | 2958(100,00)                    | 2094(70,79)                               | 864(29,21)                              |

Od ukupnog broja cijepljenih preko e-informiranog pristanka (1057) u školskoj godini 2022./23., njih 18,83% cijepljeno je nakon dodatnog informiranja roditelja kod specijalista školske i adolescentne medicine. U školskoj godini 2023./24. nakon dodatnog informiranja roditelja cijepljeno je 39,26% učenika od ukupnog broja onih koji su se cijepili koristeći se e-informiranim pristankom (Tablica 3). Zajedno promatrajući prethodne dvije školske godine, udio onih koji su se dodatno informirali i cijepili od ukupnog broja cijepljenih preko e-informiranog pristanka iznosi čak 32,40%.



**Tablica 3.** Prikaz broja cijepljenih učenika nakon dodatnog informiranja roditelja pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u odnosu na ukupan broj cijepljenih koristeći e-informirani pristanak u školskoj godini 2022./23. te 2023./24.

| Školska godina | Broj učenika, N  |                   |  |
|----------------|--|-------------------|--|
|                | Ukupan broj cijepljenih preko e –infomiranog pristanka | Pristanci sa “da” | Broj cijepljenih nakon dodatnog informiranja |
| 2022/2023      | 1057   | 858               | 199  |
| 2023/2024      | 2094   | 1272              | 822  |

U školskoj godini 2022./23. ukupno je cijepljeno 1194 učenika u osmom razredu. Od ukupnog broja cijepljenih, njih 119 (9,96%) cijepljeno je cjepivom protiv HPV-a kad i cjepivom predviđenim kalendarom cijepljenja (Dultavax®). U školskoj godini 2023./24., od ukupnog broja cijepljenih učenika u osmom razredu (1606), većinski udio njih (69,99%) cijepljen je simultano (Tablica 4).

**Tablica 4.** Prikaz ukupnog broja simultano cijepljenih (*Gardasil 9®* i *Dultavax®*) učenika u osmom razredu pri Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u odnosu na ukupan broj cijepljenih učenika u osmom razredu te ukupnog broja učenika osmih razreda za razdoblje školske godine 2022./23. te 2023./24.

| Školska godina | Broj učenika, N                     |   |   |
|----------------|-------------------------------------|---|---|
|                | Ukupan broj učenika u osmom razredu | Ukupan broj cijepljenih učenika u osmom razredu | Ukupan broj simultano cijepljenih učenika u osmom razredu |
| 2022/2023      | 4581                                | 1194  | 119   |
| 2023/2024      | 4753                                | 1606  | 1124  |

## **5. RASPRAVA**

Bilježeći kontinuirani porast u broju cijepljenih protiv HPV-a sa svakom novom školskom godinom ovim istraživanjem htjelo se ispitati doprinose li tome određene intervencije uvedene od strane NZJZ SDŽ. Rezultati provedenog istraživanja pokazali su pozitivan utjecaj e-informiranog pristanka na procijepljenost učenika protiv HPV-a od njegovog uvođenja u rad školskih ambulanta Splitsko-dalmatinske županije. Simultano cijepljenje učenika završnog razreda osnovne škole također je imalo pozitivan utjecaj na povećanje procijepljenosti protiv HPV-a. Uz učenike osmih razreda, uključenje učenika petog, šestog i sedmog razreda u Program provedbe cijepljenja protiv HPV-a povećalo je obuhvat cijepljene djece do petnaeste godine života.

Uvidom u prethodno navedene rezultate istraživanja, od ukupnog broja cijepljenih učenika u školskoj godini 2022./23., 1 057 učenika cijepljeno je prethodno koristeći se e-informiranim pristankom što čini 41,40% od ukupnog broja cijepljenih te školske godine, a u školskoj godini 2023./2024., od ukupnog broja cijepljenih, njih 70,79% koristilo se e-informiranim pristankom pri cijepljenju protiv HPV-a. Pristanci sa “da” sačinjavali su udio od 47,09% ukupno pozvanih preko aplikacije u školskoj godini 2022./23., a 29,21% u školskoj godini 2023./24. Prethodno navedeni postotci sugeriraju da jednostavnost forme e-informiranog pristanka i brzina mogućeg naručivanja uz odabir termina u odnosu na klasično dosadašnje naručivanje pozivom pridonose povećanoj procijepljenosti djece protiv HPV-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Chantler i sur. su 2018. godine u Londonu pokrenuli studiju u kojoj je sudjelovalo 3 219 učenica iz 28 srednjih škola. 1486 učenica iz 14 srednjih škola bile su dio pilot projekta u trajanju od godinu dana u kojem se e-informirani pristanak koristio kao poziv na cijepljenje protiv HPV-a. Analizom rezultata primjećeno je da nije bilo statistički značajne razlike ( $P=0.93$ ) između cijepljenih učenica koje su imale ispunjen uobičajeno korišten informirani pristanak u odnosu na one koje su se koristile e-informiranim pristankom (62).

Opcija dodatnog informiranja roditelja omogućena je u sklopu e-informiranog pristanka te je kao zaseban čimbenik imala pozitivan utjecaj na procijepljenost djece protiv HPV-a. U školskoj godini 2022./23., njih 60,49% odlučilo je cijepiti svoje dijete nakon dodatnog informiranja što čini 7,79% od ukupnog broja cijepljenih te godine. U školskoj godini 2023./24. nakon dodatnog informiranja cijepilo se 66,94% učenika što od ukupnog broja cijepljenih te godine čini 27,79%. Sitaresmi i sur. proveli su istraživanje 2017. godine u Indoneziji u kojem su sudjelovali nasumično odabrani roditelji djevojčica petog i šestog

razreda (N=516) od kojih se zatražilo ispunjavanje upitnika o HPV-u prije i poslije provedene edukacije. Nakon edukacijske intervencije došlo je do značajnog poboljšanja znanja i percepcije roditelja o HPV-u te njihove intencije da cijepi svoje dijete ( $P<0.001$ ) (63). U istraživanju koje su proveli Dempsey i sur. 2014. godine u Denveru (Colorado) bilo je uključeno 43 132 adolescenata s medijanom godina od 12.6 podijeljenih na kontrolnu te intervencijsku skupinu. Nakon HPV edukacije koja se sastojala od nekoliko dijelova (HPV knjižica, web stranica o HPV-u, slike kliničkih manifestacija HPV-infekcije, razgovor s roditeljima), opažen je značajniji porast udjela adolescenata podobnih za cijepljenje protiv HPV-a u intervencijskoj skupini u odnosu na kontrolnu skupinu ( $P<0.001$ ). Pružanje informacija roditeljima o HPV-u i HPV cjepivu smanjuje strah i nedoumice, suzbija širenje dezinformacija, a istovremeno ostvaruje njihovu bolju educiranost što onda implicira i veću vjerojatnost da odluče cijepiti svoje dijete znajući sve dobrobiti cjepiva ali i rizike u slučaju propuštanja cjepiva.

Simultanim cijepljenjem ostvario se učinak na povećanje cijepljenih učenika u osmom razredu. U školskoj godini 2022./23. od ukupnog broja cijepljenih učenika u osmom razredu njih 9,96% cijepljeno je simultano, a u školskoj godini 2023./24. simultano je cijepljeno čak 69,99% od ukupnog broja cijepljenih učenika u osmom razredu. Takva razlika u postotku simultano cijepljenih učenika u posljednje dvije školske godine može se opravdati u broju specijalista školske i adolescentne medicine koji su provodili simultano cijepljenje. U školskoj godini 2022./23. samo tri specijalista bi prilikom dolaska učenika na cijepljenje *Dultavaxom*® provodili i cijepljenje protiv HPV-a, a u protekloj školskoj godini njih čak četrnaest. Razlog početne sumnjičavosti bio je nemogućnost percepcije reakcija roditelja na takav princip cijepljenja. Međutim, dobri rezultati u prvoj godini provođenja simultanog cijepljenja u vidu dobrog prihvaćanja od strane roditelja, potakli su i ostale specijaliste školske i adolescentne medicine da prihvate takav koncept cijepljenja, a rezultati u školskoj godini 2023./24. potvrda su ispravnog postupanja u želji za povećanjem procijepljenosti protiv HPV-a.

Uključivanjem učenika petog, šestog i sedmog razreda u Provedbeni program cijepljenja protiv HPV-a uz učenike osmih razreda povećao se obuhvat cijepljene djece. U školskoj godini 2022./23. od ukupnog broja cijepljenih, učenici petog, šestog i sedmog razreda sačinjavali su udio od 53,23%, a u školskoj godini 2023./24. 45,71%. Razlog vođenja ove strategije leži u činjenici da ranija dob cijepljenja omogućuje bolji imunološki odgovor, a i ovim načinom će učenici tijekom školovanja biti pozivani na cijepljenje protiv HPV-a četiri

puta, odnosno svake godine što bi trebalo podići svijest roditeljima o važnosti cjeviva i povećati vjerojatnost da odluče cijepiti svoje dijete. Osim toga, idealnim vremenskim okvirom smatra se cijepljenje u tim godinama jer uz bolji imunološki odgovor u mlađoj dobi, provodi se zaštita prije početka spolnih aktivnosti koji nose najveći rizik za infekciju HPV-om.

Potrebno je uzeti u obzir određena ograničenja provedene studije. Riječ je o monocentričnoj retrospektivnoj studiji provedenoj na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko - dalmatinske županije. Također, prikupljanje podataka za školsku godinu 2023./24. završilo je 31. svibnja što donekle može utjecati na podatke o ukupnom broju cijepljenih jer se djeca u školskoj godini cijepe sve do rujna. Za adekvatnije rezultate o učinku prethodno navedenih čimbenika na procijepljenost protiv HPV-a korisno je imati više sličnih studija za usporedbu rezultata te provesti multicentričnu studiju koja bi se temeljila na većem broju učenika uključenih u Program provedbe cijepjenja protiv HPV-a.

## **6. ZAKLJUČCI**

Zaključci ovog istraživanja su:

1. Uvođenje e-informiranog pristanka od školske godine 2022./23. povećalo je procijepljenost djece protiv HPV-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji.
2. Dodatno informiranje roditelja imalo je pozitivan utjecaj na njihovu odluku da odluče cijepiti svoje dijete.
3. Istovremeno davanje HPV cjeviva i redovnog cjeviva predviđenog kalendarom cijepjenja od školske godine 2022./23. povećalo je procijepljenost učenika završnog razreda osnovne škole protiv HPV-a.
4. Pozivanje na HPV cijepjenje učenika od petog do osmog razreda osnovne škole od školske godine 2022./23. dodatno je povećalo obuhvat cijepljene djece do petnaeste godine života.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Karelović D i suradnici. Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Medicinska naklada Zagreb;2012.461-83.
2. Li Z, Yan X, Yu H, Wang D, Song S, Li Y i sur. The C-Terminal Arm of the Human Papillomavirus Major Capsid Protein Is Immunogenic and Involved in Virus-Host Interaction. *Structure*. 2016;24:874-85.
3. Župić T. Ploidnost tumorskih stanica i tip humanog papiloma virusa u cervikalnim intraepitelnim neoplazijama [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2011.
4. Hu X. Molecular pathogenesis of cervical carcinoma: analysis of clonality, HPV16 sequence variations and loss of heterozygosity [disertacija]. *Acta Universitatis Upsaliensis*; 2001.
5. Williams VM, Filippova M, Soto U, Duerksen-Hughes PJ. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future Virol*. 2011;6:45-57.
6. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat*. 2005;37:319-24.
7. Graham SV. Keratinocyte Differentiation-Dependent Human Papillomavirus Gene Regulation. *Viruses*. 2017;9:245.
8. Buck CB, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology*. 2013;445:169-74.
9. Wang JW, Roden RB. L2, the minor capsid protein of papillomavirus. *Virology*. 2013;445:175-86.
10. Ribeiro AL, Caodaglio AS, Sichero L. Regulation of HPV transcription. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73.
11. Song Z, Cui Y, Li Q, Deng J, Ding X, He J i sur. The genetic variability, phylogeny and functional significance of E6, E7 and LCR in human papillomavirus type 52 isolates in Sichuan, China. *Virol J*. 2021;18:94.
12. Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to desiccation. *J Infect Dis*. 1997;176:1076-9.
13. Freitas AC, Mariz FC, Silva MA, Jesus AL. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1451-6.
14. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003;101:645-52.

15. Gadducci A, Cosio S, Fruzzetti F. Estro-progestin Contraceptives and risk of cervical cancer: A debated issue. *Anticancer Res.* 2020;40:5995-6002.
16. Kaderli R, Schnüriger B, Brügger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:899-908.
17. Maucort-Boulch D, Plummer M, Castle PE i sur. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer.* 2010;126:684-691.
18. Khan AM, Freeman-Wang T, Pisal N, Singer A. Smoking and multicentric vulval intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29:123-12.
19. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A i sur. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health.* 2021;8:552028.
20. Bienkowska-Haba M, Patel HD, Sapp M. Target cell cyclophilins facilitate human papillomavirus type 16 infection. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000524.
21. Richards RM, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:1522-7.
22. Aydin I, Weber S, Snijder B, Samperio Ventayol P, Kühbacher A, Becker M i sur. Large scale RNAi reveals the requirement of nuclear envelope breakdown for nuclear import of human papillomaviruses. *PLoS Pathog.* 2014;10:e1004162.
23. Zhang W, Kazakov T, Popa A, DiMaio D. Vesicular trafficking of incoming human papillomavirus 16 to the Golgi apparatus and endoplasmic reticulum requires  $\gamma$ -secretase activity. *mBio.* 2014;5:e01777-14.
24. Bergvall M, Melendy T, Archambault J. The E1 proteins. *Virology.* 2013;44535-56.
25. Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology.* 2011;414:153-63.
26. Reinson T, Henno L, Toots M, Ustav M Jr, Ustav M. The cell cycle timing of human papillomavirus DNA replication. *PLoS One.* 2015;10:e0131675.
27. Sekhar V, Reed SC, McBride AA. Interaction of the betapapillomavirus E2 tethering protein with mitotic chromosomes. *J Virol.* 2010;84:543-57.
28. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;772:3-12.

29. Cosper PF, Bradley S, Luo L, Kimple RJ. Biology of HPV mediated carcinogenesis and tumor progression. *Semin Radiat Oncol.* 2021;31:265-273.
30. Mantovani F, Banks L. The Human Papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene.* 2001;20:7874–87.
31. Münger K, Scheffner M, Huibregtse JM, Howley PM. Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products. *Cancer Surv.* 1992;12:197-217.
32. Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:59-65.
33. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370:890–907.
34. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:679-91.
35. Nasu K, Narahara H. Pattern recognition via the toll-like receptor system in the human female genital tract. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:976024.
36. Black AP, Ardern-Jones MR, Kasprowicz V, Bowness P, Jones L, Bailey AS i sur. Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ T cells. *Eur J Immunol.* 2007;37:1485-93.
37. Miller LS, Modlin RL. Human keratinocyte Toll-like receptors promote distinct immune responses. *J Invest Dermatol.* 2007;127:262-3.
38. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Prikupljanje antigena i predočavanje antigena limfocitima. *Osnove imunologije.* 5. izdanje. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2017.
39. Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. *Front Immunol.* 2023;14:1112513.
40. Van Doorslaer K, Bernard HU, Chen Z, de Villiers EM, zur Hausen H, Burk RD. Papillomaviruses: evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. *Trends Microbiol.* 2011;19:49-50.
41. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F i sur. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321–2.
42. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014;41:660-4.
43. Leslie SW, Sajjad H, Kumar S. Genital warts [Internet]. PubMed. Treasure Island: StatPearls 2020. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441884/>

44. Sabol I, Milutin Gašperov N, Matovina M i sur. Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia. *PLoS One*. 2017;12:e0180480.
45. Centers for disease control and prevention [Internet]. Cervical Cancer is Preventable. [citirano 03. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/cervical-cancer/index.html>
46. Nastavni zavod za javno zdravstvo [Internet]. 4. ožujka – Međunarodni dan svjesnosti o HPV-u [citirano 03. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/4-ozujka-medunarodni-dan-svjesnosti-o-hpv-u/>
47. World Health Organization [Internet]. Human papillomavirus and cancer [citirano 03. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
48. National cancer institute [Internet]. HPV and cancer [citirano 03. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>
49. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV i sur. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12–9.
50. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:467–75.
51. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:14–26.
52. Ljubojević S, Lipozenčić J, Skerlev M. Genitalne infekcije humanim papilomavirusom. *Medicus* 2007;16:51-57.
53. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014;50:380-6.
54. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. [citirano 03. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>
55. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Human Papillomavirus (HPV) vaccination: What everyone should know [citirano 03. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/public/index.html>
56. MerckVaccines.com [Internet]. Efficacy of GARDASIL 9 [citirano 03. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.merckvaccines.com/gardasil9/efficacy/>

57. Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE i sur. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013;13:140.
58. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019; 394:497–509.
59. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R. Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112:1038-1046.
60. National cancer institute [Internet]. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines [citirano 03. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet>
61. Nastavni zavod za javno zdravstvo [Internet]. Provedbeni program obaveznog cijepljenja u RH u 2024. godini [citirano 03. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/provedbeni-program-cijepljenja-za-2024-godinu/>
62. Chantler T, Pringle, E, Bell S, Cooper R, Edmundson E, Nielsen H i sur. Does electronic consent improve the logistics and uptake of HPV vaccination in adolescent girls? A mixed-methods theory informed evaluation of a pilot intervention. *BMJ open.* 2020;10:e038963.
63. Sitaresmi MN, Rozanti NM, Simangunsong LB, Wahab A. Improvement of parent's awareness, knowledge, perception, and acceptability of human papillomavirus vaccination after a structured-educational intervention. *BMC public health.* 2020;20:1-9.
64. Dempsey AF, Pyrznowski J, Lockhart S. Effect of a health care professional communication training intervention on adolescent human papillomavirus vaccination: A cluster randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172:e180016.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi istraživanja:** Cilj istraživanja bio je utvrditi utjecaj e-informiranog pristanka i dodatnog informiranja na procijepljenost djece protiv HPV-a nakon uvođenja aplikacije u rad školskih ambulanti Splitsko-dalmatinske županije. Daljnji ciljevi bili su istražiti utječe li simultano cijepljenje (*Gardasil 9®* i *Dultavax®*) na procijepljenost djece završnog razreda osnovne škole te povećava li pozivanje učenika od petog do osmog razreda osnovne škole na HPV cijepljenje obuhvat cijepljene djece do petnaeste godine života.

**Ispitanici i metode:** Prikupljeni su podaci o broju učenika cijepljenih protiv HPV-a kroz proteklih pet školskih godina (2019./20. - 2023./24.) u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Uvidom u registar cijepljenih Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije i elektronske zapise programa *Prevention complete* definirani su podaci o ukupnom broju cijepljenih protiv HPV-a te broj djece završnog razreda osnovne škole koja su simultano cijepljena *Gardasil 9®* i *Dultavax®* cjepivom. Uvidom u elektronske zapise aplikacije *Terminko®* određen je broj cijepljene djece čiji su roditelji prethodno ispunili e-informirani pristanak te broj roditelja koji su se dodatno informirali prije odluke o cijepljenju svoje djece.

**Rezultati:** U školskoj godini 2022./23., 41,40% učenika bilo je cijepljeno uz e-informirani pristanak, dok je u 2023./24. taj postotak porastao na 70,79%. Dodatno informiranje roditelja rezultiralo je cijepljenjem 60,49% učenika u 2022./23., što čini 7,79% od ukupnog broja cijepljenih te godine. U 2023./24., nakon dodatnog informiranja, cijepljeno je 66,94% učenika, što čini 27,79% od ukupnog broja cijepljenih. U 2022./23., 9,96% osmaša bilo je simultano cijepljeno, dok je u 2023./24. taj postotak narastao na 69,99%. Učenici petog, šestog i sedmog razreda činili su 53,23% od ukupnog broja cijepljenih u 2022./23., a 45,71% u 2023./24.

**Zaključak:** Uvođenje e-informiranog pristanka od školske godine 2022./23. te mogućnost dodatnog informiranja roditelja pozitivno su utjecali na procijepljenost djece protiv HPV-a u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Simultano cijepljenje (*Gardasil 9®* i *Dultavax®*) od 2022./23. povećalo je procijepljenost učenika završnog razreda osnovne škole. Pozivanje učenika od petog do osmog razreda osnovne škole na HPV cijepljenje dodatno je povećalo obuhvat cijepljene djece do petnaeste godine života.

## **9. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** Factors influencing HPV vaccination coverage among school-age children in Split-Dalmatia county for the period 2019/20-2023/24.

**Objectives:** The aim of this research was to determine the impact of e-informed consent and additional information on HPV vaccination coverage among children after the application was introduced in the school clinics of the Split-Dalmatia County. Further objectives were to determine if simultaneous vaccination (*Gardasil 9*® and *Dultavax*®) affects the HPV vaccination coverage of children in the final grade of elementary school and whether encouraging students from the fifth to eighth grade for HPV vaccination additionally increased the overall vaccination coverage of children up to the age of fifteen.

**Participants and methods:** Data were collected on the number of children vaccinated against HPV over the past five school years (2019/20 - 2023/24) in Split-Dalmatia County. This included reviewing the Teaching Institute of Public Health of Split and Dalmatian County vaccination register and electronic records from the *Prevention complete* program to define the total number of vaccinated children. *The Terminko*® application provided data on children vaccinated after e-informed consent and those whose parents sought additional information before vaccination.

**Results:** Of the total number of vaccinated students in the 2022/23 school year, 41.40% used e-informed consent, and in the 2023/24 school year that percentage rose up to 70.79%. In the 2022/23 school year, 60.49% of parents decided to vaccinate their child after receiving additional information, making up 7.79% of the total number of vaccinated that year. In the 2023/24 school year, 66.94% of students were vaccinated after additional information, making up 27.79% of the total number of vaccinated that year. In the 2022/23 school year, 9.96% of the total number of vaccinated eighth-grade students were vaccinated simultaneously, and in the 2023/24 school year, 69.99% were vaccinated simultaneously. Fifth, sixth, and seventh-grade students made up 53.23% of the total number of vaccinated in the 2022/23 school year, and 45.71% in the 2023/24 school year.

**Conclusion:** The introduction of e-informed consent starting from the 2022/23 school year in combination with the possibility of additional parent information had a positive impact on HPV vaccination coverage among children in the Split-Dalmatia County. Simultaneous vaccination (*Gardasil 9*® and *Dultavax*®) from the 2022/23 school year did manage to increase the HPV vaccination coverage of students in the final grade of elementary school. Encouraging fifth to eighth-grade students to get the HPV vaccine from the 2022/23 school year additionally increased the vaccination coverage of children up to the age of fifteen.

